

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année Scolaire 1925 - 1926 - N° 17

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
des propriétés pharmacodynamiques
DE
L'ISOPROPYLPROPENYLBARBITURATE D'AMIDOPYRINE
(ALLONAL)

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 26 Novembre 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

René CHAUSSET

né à Beaufort (Jura), le 19 Juin 1902



LYON

IMPRIMERIE A. TRAQUET

46, Rue de l'Université, 46
Tél. : Vaudrey 32-55

1925

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES
DE
L'ISOPROPYLPROPENYLBARBITURATE D'AMIDOPYRINE
(ALLONAL)

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1925 - 1926 — N° 17

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
des propriétés pharmacodynamiques
DE
L'ISOPROPYLPROPENYLBARBITURATE D'AMIDOPYRINE
(ALLONAL)

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 26 Novembre 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

René CHAUSSET

né à Beaufort (Jura), le 19 Juin 1902



LYON

—
IMPRIMERIE A. TRAQUET

46, Rue de l'Université, 46
Tél. : Vaudrey 32-55

—
1925

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. H. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. ROQUE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	COMMANDEUR
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	COLLET
Chirurgie opératoire	X.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	PAVIOT
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	Etienne MARTIN
Pharmacologie	COURMONT (P.)
	PIC
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAVIN
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Puériculture et hygiène de la première enfance	MM. CHATIN
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	COTTE	CORDIER (V.)	MAZEL
GARIN	DUROUX	ROUBIER	SANTY
SAVY	TRILLAT	FAVRE	DUNET
FROMENT	SARVONAT	BONNET	CHALIER (André)
THEVENOT (Lucien)	FLORENCE (G.)	RHENTER	CHALIER (Joseph)
PIÉRY	ROCHAIX	LEULIER	NOEL
			CORDIER (Pierre)

M. BAYLE, secrétaire.

MM. PIC, Président ; PIÉRY, Assesseur ;
MM. CORDIER et ROUBIER, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS PARENTS

A MES PARENTS

Je leur dois tout, en leur dédiant ce travail, je les assure de ma profonde reconnaissance et de mon infinie tendresse.

A MON FRÈRE

En gage d'amour fraternel je lui offre ce modeste travail.

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. PIC

*Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur*

Nous le remercions du très grand honneur qu'il nous a fait, d'accepter la présidence de notre thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BONNAMOUR

Médecin des Hôpitaux

Qui voulut bien nous guider de ses conseils au cours de notre travail. Nous lui demandons de croire à notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR IMBERT

Au cours de nos expériences, il ne nous ménagea ni son temps ni ses conseils. Nous lui adressons nos sincères remerciements.

A MES JUGES

A TOUS MES MAÎTRES DE DIJON ET DE LYON

Introduction.

Nombreux sont les cas où le médecin est obligé d'adjoindre à la thérapeutique pathogénique de la maladie la thérapeutique symptomatique, et parmi les symptômes à traiter, l'un des plus fréquent et des plus pénibles pour le malade est l'insomnie, qu'elle soit simple ou causée par un état douloureux.

Les médicaments hypnotiques sont nombreux et variés, et ce nombre et cette variété prouvent bien l'inconstance de leur action, et l'impossibilité de leur administration dans tous les cas.

Il ne saurait d'ailleurs en être autrement puisque nous ignorons le mécanisme primordial du sommeil. Il existe à ce sujet un nombre considérable de théories, mais aucune n'explique ni l'insomnie ni le mode d'action des hypnotiques.

Jusqu'à ces dernières années l'hypnotique le plus employé était le chloral, découvert en 1832 par LIEBIG, mais utilisé seulement pour la première fois par LIEBREICH en 1868.

En 1903-1905, FISCHER et MERING introduisaient dans la thérapeutique le premier hypnotique de la série barbiturique, le véronal ou acide diéthylbarbiturique, ou diéthylimalonylurée. On reconnut bien vite sa supériorité sur ses devanciers : activité plus grande que celle du chloral, pouvoir analgésique plus prononcé, absence de propriétés irritantes et de saveur désagréable, marge importante entre la dose thérapeutique ordinaire (0 gr. 50) et la dose toxique (8 à 10 gr.). Le succès obtenu conduisit à lui comparer ses homologues.

En 1905, FISCHER et MERING proposaient déjà l'acide dipropylbarbiturique, sous le nom de proponal ; celui-ci était plus actif que le véronal, mais plus toxique.

En 1913, on recommandait l'acide phénylethylbarbiturique comme antiépileptique, sous le nom de luminal, qui est actuellement remplacé en France par le nom plus connu de gardénal. De nombreux composés de la même série cherchèrent à se faire place ; le dial ou acide diallylbarbiturique ne semble pas avoir d'avantages particuliers. Le somnifène est un mélange des combinaisons du dial et du véronal avec la diéthylamine ; il a l'avantage de pouvoir se dissoudre dans l'eau et d'être administrable par voie hypodermique ou intra-veineuse.

On a encore préparé les acides isopropylbarbiturique et isopropylpropenylbarbiturique.

Ce dernier corps est aussi présenté en combinaison avec le pyramidon : c'est l'allonal, dont nous

allons étudier quelques-unes des propriétés pharmacodynamiques.

Nous traiterons dans un premier chapitre de son étude chimique.

Le second chapitre sera consacré à l'étude de ses propriétés pharmacodynamiques.

Dans le troisième, nous poserons ses indications thérapeutiques, et à propos de celles-ci, nous rappellerons les travaux déjà publiés et présenterons ensuite nos observations personnelles. Enfin, dans un quatrième chapitre, nous envisagerons les résultats thérapeutiques et nous en dégagerons les conclusions.

CHAPITRE PREMIER

Etude chimique

La synthèse chimique a permis de préparer un grand nombre de substances hypnotiques. Toutes ne se sont pas montrées aussi actives ou aussi fidèles dans leur action qu'on l'espérait, mais cependant certaines sont susceptibles de rendre au médecin les services qu'il attend d'elles.

L'incertitude où l'on se trouve du mécanisme du sommeil et de l'action des hypnotiques nous oblige à adopter une classification d'ordre chimique pour nous permettre d'étudier ces hypnotiques. La classification d'après la constitution chimique ne s'appuie pas sur des bases assez certaines, pour être rigoureuse, cependant, sans être irréprochable, elle offre quelques avantages au point de vue pratique. Nous empruntons celle employée par RICHAUD, qui classe les hypnotiques par groupements fonctionnels, c'est-à-dire d'après la nature chimique.

1° Hypnotiques à groupement fonctionnel aldehydique, par exemple : chloral paraldehyde.

2° Hypnotiques à groupement fonctionnel cétonique, par exemple : sulfonal.

3° Hypnotiques à groupement fonctionnel alcool tertiaire, par exemple : hydrate d'amylène.

4° Hypnotiques à groupement fonctionnel amino-acide, par exemple : uréthane.

5° Hypnotiques du groupe des uréides, par exemple : véronal.

6° Hypnotiques de nature alcaloïdique, par exemple : opium, morphine.

Nous examinerons seulement la série des hypnotiques uréiques, les seuls qui intéressent notre étude. Mais auparavant, il nous paraît utile de rappeler brièvement quelques lois fort importantes de pharmacologie synthétique.

L'action pharmacodynamique d'une substance chimique bien déterminée dépend le plus souvent d'une portion seulement, d'un fragment de la molécule.

Cette loi, appliquée à l'étude des hypnotiques à radicaux alcooliques permet d'arriver aux conclusions suivantes :

a) La présence dans certaines molécules (telles l'alcool, l'éther, le véronal) de radicaux alcooliques, peut leur conférer des propriétés hypnotiques.

b) Le pouvoir hypnotique croît avec le nombre de radicaux alcooliques contenus dans la molécule. Les radicaux les plus actifs appartiennent à la série

grasse ou cyclique, ou encore alkylée, c'est-à-dire à celle qui renferme le méthyle, l'éthyle, le propyle, le butyle, l'amyle, etc.

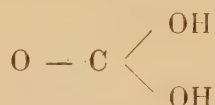
Parmi ces radicaux, l'éthyle $C^2 H^6$ semble être celui qui possède au plus haut degré et avec le minimum d'inconvénients, le pouvoir hypnotique. A côté de ces radicaux alkylés, l'allyle $C^3 H^5$ joue un rôle aussi important que l'éthyle dans la formation des médicaments hypnotiques.

Mais la présence des radicaux alcooliques n'est qu'un des facteurs de la fonction hypnotique ; il existe un grand nombre de substances qui, quoique renfermant un nombre plus ou moins considérable des dits radicaux ne possèdent aucune fonction hypnotique. Il faut encore que ces radicaux puissent être fixés sur l'organe visé, en l'espèce l'encéphale. Un bon hypnotique sera donc le composé qui renfermera à la fois les radicaux alkylés nécessaires et le noyau fixateur capable de localiser l'action du médicament sur telle ou telle partie des centres nerveux.

G. BARDET a démontré (*Introchimie et cytotropisme, Bulletin général de thérapeutique*), que le groupement amidé $N H^2$ jouait le rôle principal d'agent fixateur dans les composés organiques.

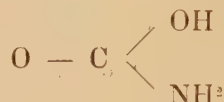
Ces quelques considérations générales aideront à suivre le développement de l'étude chimique de la série ureïque, que nous allons envisager maintenant en prenant pour point de départ l'anhydride carbonique $C O^2$.

Dissolvons le gaz carbonique, et fixons sur lui une molécule d'eau, nous obtenons



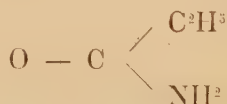
qui est la formule d'un acide bivalent.

Remplaçons un des oxhydriles O H par un groupe aminogène, la formule devient



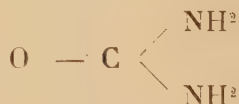
C'est l'*acide carbamique*, qui ne possède aucune propriété hypnotique.

Remplaçons le deuxième oxhydrile par un radical alkylé, l'éthyle C² H⁵, nous aurons alors



l'uréthane ou carbamate d'éthyle.

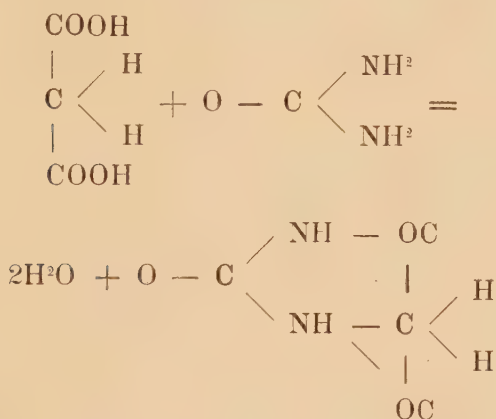
Envisageons maintenant l'*urée*, dont la formule développée est



nous avons la formule de l'acide carbonique dans

laquelle les deux oxhydriles ont été remplacés par deux radicaux aminogènes.

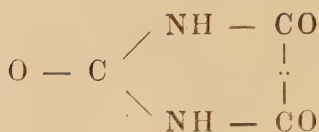
L'urée ne possède aucune propriété hypnotique. En la combinant avec un acide aminé, comme l'*acide malonique*, nous aurons, après élimination de deux molécules d'eau



la *malonylurée* ou *acide barbiturique*, qui ne possède encore aucune action hypnotique, mais présente deux atomes d'hydrogène, susceptibles d'être remplacés par des radicaux hypnotiques.

On peut donc réaliser, en partant de la malonylurée, un grand nombre de dérivés présentant pour la plupart des propriétés médicamenteuses fort accentuées.

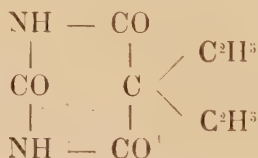
Nous avons donc bien, comme nous l'avons dit plus haut, un noyau fixateur qui sert de base à la formation des dérivés malonyluriques



et d'autre part un groupement C H^2 dont les deux atomes d'hydrogène pourront être remplacés, soit par deux molécules de radicaux hypnogènes identiques, soit par une molécule de deux radicaux différents

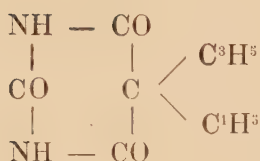
L'introduction dans la molécule de la malonylurée de radicaux empruntés soit à la série alkylée, soit à la série aromatique, soit encore à un élément voisin, a conduit à des substances hypnotiques plus ou moins actives, mais dont l'emploi a été restreint par l'insolubilité ou l'activité toxique trop prononcée.

On s'est adressé au radical éthyle $\text{C}^2 \text{H}^5$, qui, ainsi que nous l'avons dit plus haut, possède les plus fortes propriétés hypnogènes, on a alors obtenu la *diéthylmalonylurée*.

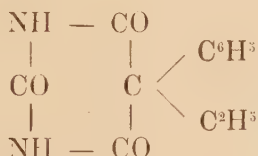


ou *véronal*, corps actif, mais malheureusement insoluble et assez toxique.

On a remplacé le radical éthyle par le radical allyle $\text{C}^3 \text{H}^7$ et on a obtenu la *diallylmalonylurée*



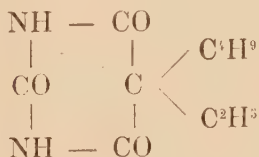
ou *dial*, plus puissant et moins toxique que le véronal. On s'est encore adressé à un radical du groupe aromatique, le phényl C^6H_5 et cette synthèse a produit la *phényléthylmalonylurée* (acide éthylphénylbarbiturique) ou *gardénal*.



corps difficile à manier, dont la dose toxique est très voisine de la dose thérapeutique.

Il semble que les radicaux alkylés mixtes exaltent les propriétés hypnotiques.

La *butyléthylmalonylurée*, étudiée récemment par MM. Carnot et Tiffeneau, s'est révélée comme un hypnotique très actif.



Cependant la plupart de ces composés présentent, au point de vue de leur emploi, un grave inconvé-

nient : c'est leur faible solubilité qui entraîne, en même temps qu'une lenteur de leur action, un retard de leur élimination.

On a essayé de les solubiliser en les combinant à la soude, mais on tombe dans d'autres inconvénients : diminution du pouvoir hypnotique, due à l'altération assez rapide du produit, surtout quand il est en solution, par rupture du noyau barbiturique. De plus une certaine quantité de soude caustique est mise en liberté dans les solutions.

Ces constatations ont amené M. THOMAS ALDAY REDONNET à réaliser la solubilisation des barbituriques par une base moins énergique, et il a utilisé la diéthylamine. En combinant cette base avec les acides diéthylbarbiturique, éthylphénylbarbiturique, diallylbarbiturique, M. REDONNET a obtenu des hypnotiques puissants, solubles, susceptibles d'être utilisés par voie d'injection, aussi bien que par voie buccale. A la suite de nombreuses expériences faites dans le laboratoire du D^r CLOETTA, à Zurich, il est arrivé à la conclusion que ces corps étaient très actifs, peu toxiques, et très facilement maniables.

M. WIKI, dans un travail publié dans les *Archives Internationales de Pharmacodynamie*, étudia le produit de combinaison de la diéthylamine avec un autre dérivé de l'acide barbiturique, l'acide isopropylpropényl-barbiturique. Le corps ainsi obtenu, l'isopropylpropényl-barbiturate de diéthylamine fut reconnu comme étant aussi puissant que le diallylbarbiturate. Le mélange à parties égales de diéthylbarbiturate et d'isopropylpropénylbarbiturate de diéthyla-

mine (Somnifène) fut expérimenté par M. REDONNET, qui conclut que son activité était supérieure à celle des autres hypnotiques de cette série, tandis que sa toxicité était inférieure. On était donc en possession d'un médicament sûr et peu dangereux. Mais ce produit ne répondait pas à toutes les exigences de la thérapeutique qui recherchait un corps possédant à côté de propriétés hypnotiques accentuées, des propriétés analgésiques non moins marquées. On a été ainsi amené à tenter l'association d'un analgésique éprouvé et sûr, à l'acide isopropylpropenyl-barbiturique. Après diverses tentatives on a essayé de remplacer la diéthylamine par le pyramidon.

Le pyramidon est un analgésique connu depuis une trentaine d'années environ. Il a fait l'objet de nombreux travaux qui ont déterminé ses différentes propriétés et précisé sa posologie ; aussi nous ne ferons que rappeler brièvement son origine chimique et son action sur l'organisme.

Le pyramidon ou amidopyrine est un dérivé de l'antipyrine obtenu par synthèse. L'antipyrine ou phényldiméthylpyrrazolone, découverte par KNORR, a été introduite en thérapeutique par FILEHNE, et bien étudiée en France par RAPHAEL LÉPINE et GERMAIN SÉE. Chimiquement, elle dérive d'un noyau central, l'isopyrrazolone, dérivée du pyrrol, sur lequel ont été soudés un groupe phényle C^6H^5 et deux groupes méthyle CH_3 .

Une loi bien connue de pharmacodynamie synthétique enseigne que l'introduction d'un groupement amidé NH^2 exalte les propriétés antipyrétiques, celle

d'un groupement méthyle, CH_3 , les propriétés analgésiques d'un corps. L'application de cette loi amena à penser, *à priori*, que l'introduction d'un groupe amidé, et de groupes méthyle, dans la molécule d'antipyrine, en renforcerait les propriétés antipyrétiques et analgésiques. L'expérience confirma de tous points les prévisions théoriques. La combinaison, prévue et réalisée par la chimie synthétique, avec un groupe amidé N H^2 dans lequel les deux H ont été remplacés par deux groupes méthyle, a été appelée le pyramidon ou amidopyrine. C'est une poudre cristalline d'un blanc jaunâtre, inodore, insipide, soluble dans dix parties d'eau froide et dans l'alcool. Elle est douée des mêmes propriétés que l'antipyrine et paraît trois fois plus active qu'elle.

L'action fondamentale de l'amidopyrine est son action analgésique ; et l'étude de cette action comporte plusieurs remarques fort importantes.

1° Cette action analgésique ne se produit que sur les organes préalablement excités, souffrants.

2° L'action dépressive de l'amidopyrine s'exerce sur tous les troncs nerveux sensitifs, mais elle est particulièrement intense sur les nerfs d'origine bulbo-protubérantielle.

L'expérience a montré depuis longtemps que l'amidopyrine exerce une action sédative plus marquée sur la névralgie du trijumeau, que sur la névralgie sciatique par exemple. En même temps elle exagère la sensibilité spéciale au tact, au bruit, à la lumière, surtout au début.

« Toutes les névralgies peuvent être soulagées par une dose suffisante d'amidopyrine » (MARTINET). Son action élective sur les centres nerveux supérieurs explique son efficacité dans la migraine et dans la plupart des céphalées. Elle a été employée avec des succès divers, dans la plupart des affections douloureuses, coliques hépatiques ou néphrétiques, dyspnée asthmatique, angine de poitrine, coliques utérines après l'accouchement (ARNOZAN), douleurs fulgurantes des ataxiques (MANQUAT). Il faut cependant ajouter que, dans ce cas, elle se montre en général inférieure à la morphine.

Sa toxicité paraît moindre que celle de l'antipyrine, d'après Filehné, l'amidopyrine serait trois fois plus active que l'antipyrine, et la dose mortelle en serait trois fois moins élevée. D'après RAPHAEL LÉPINE, la mort survient chez le chien avec moins de 0 gr. 15 par kilogr. en injection sous-cutanée, et moins de 0 gr. 22 par kilogr. par voie stomacale. Il se produit une phase d'hyperexcitabilité, avec mouvements rapides et incoordonnés, puis des convulsions à crises subintrantes, bientôt suivies de paralysies, et l'animal meurt brusquement de syncope cardio-pulmonaire ; le cœur s'arrête en diastole. (POUCHET).

Chez l'homme, à doses élevées, en dehors de phénomènes d'intolérance individuelle, elle est susceptible d'amener des accidents de gravité variable, portant sur la peau et les muqueuses (éruptions érythémateuses, bulleuses), sur le tube digestif (crampes, vomissements), sur le système nerveux (sueurs profuses, troubles psychiques, etc.). LAUDENHEIMER l'a

vu provoquer des sueurs abondantes, mais n'a pas observé d'autres accidents, même à la dose de 1 gr. 50 par jour.

HIRTZ a observé une chute brusque de température et des vomissements abondants chez une typhique avec une dose de 0 gr. 20.

MANQUAT a observé un cas de collapsus chez une femme de 45 ans, au cours d'une légère grippe, avec une dose de 0 gr. 50.

Les essais de Huchard montrent qu'il faut manier cette substance très prudemment en cas d'insuffisance rénale. Elle est contre-indiquée dans le diabète, car elle suractive la nutrition (A. ROBIN et BARDET). D'autre part, les contre-indications de tous les antithermiques lui sont également applicables.

De toutes façons, il est prudent de ne pas dépasser la dose de 1 gr. à 1 gr. 50 par jour en prises fractionnées de 0 gr. 10 ou 0 gr. 15.

En résumé, malgré les quelques accidents qu'elle a pu produire, l'amidopyrine a rendu aux médecins d'incontestables services ; elle a été et est encore fort employée. L'association pyramidon-acide isopropylpropénylbarbiturique est non pas un mélange, mais une combinaison définie, à laquelle on a donné le nom d'*Allonal*.

Ce sel se présente sous forme d'une poudre jaune pâle, ayant un point de fusion constant à 92° 5. Il se dissocie en ses deux constituants sous l'influence de l'eau ou de l'alcool, mais il est soluble dans la benzine, l'éther, les huiles, sans dissociation.

Nous avons recherché nous-même, au laboratoire de Thérapeutique, sa solubilité dans l'huile et nous sommes arrivés aux résultats suivants :

On peut dissoudre facilement 1 % d'Allonal dans l'huile d'olives ; on peut aussi préparer une solution plus concentrée (environ 5 %) à condition de chauffer un peu, et de l'employer aussitôt après sa préparation, et encore tiède, car le sel cristallise par refroidissement.



CHAPITRE II

Etude pharmacologique

M. le Docteur POUCHET, professeur honoraire à la Faculté de Médecine de Paris, a fait récemment une magistrale étude des propriétés physiologiques et pharmacologiques des hypnotiques uréïques. Nous le remercions de nous avoir autorisé à y puiser quelques éléments nécessaires à la rédaction de ce chapitre. Nous y ajouterons les renseignements que nous ont fourni nos expériences personnelles, faites au laboratoire de Thérapeutique de la Faculté de Médecine de Lyon, sous la direction éclairée de MM. les Docteurs BONNAMOUR et IMBERT qui ont bien voulu nous guider de leur science et de leurs conseils.

A. Toxicité

Tout d'abord nous étudierons la toxicité de l'Allo-nal, en nous basant sur les résultats obtenus avec le composé et sur ceux obtenus avec les constituants, c'est-à-dire l'acide isopropylpropénylbarbiturique, et le pyramidon.

La toxicité de l'acide isopropylpropénylbarbiturique a été étudiée par un certain nombre d'expérimentateurs, entre autres WIKI (*Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1922, vol. XXVII, fascicules I-II, pages 117-161. T. ALDAY REDONNET (*Los Progresos de la Clinica*. Tome XXVII 1924, page 145), et en outre, dernièrement, MM. FREDDET et FABRE (*Bulletin et Mémoires de la Société Nationale de Chirurgie*. Tome LI, N° 8, page 263) ont déterminé son mode d'élimination et sa localisation dans l'organisme.

Nous résumerons, dans le tableau suivant, les chiffres trouvés en employant différents modes d'administration et pour quatre sortes d'animaux les plus courants dans les laboratoires. Ces chiffres s'entendent en milligrammes, par kilog de l'animal considéré.

Animal	Voie d'administration	Dose de début	Dose létale	Ecart thérapeutique
COBAYE	Intrapéritonéale	20	83	1 : 4, 1
	Intraveineuse	18,5	75	1 : 4
SOURIS	Intraveineuse	44	145	1 : 3,3
GRENOUILLE	Intraveineuse	45	145	1 : 3,22
LAPIN	Intraveineuse	35	115	1 : 3,3
	Buccale	40	140	1 : 3,5

Dans la dernière colonne, nous avons ramené les doses hypnotique et mortelle au même chiffre pour faciliter la comparaison.

Quant à la dose mortelle du pyramidon, elle est beaucoup plus élevée que celle de l'acide isopropylpropénylbarbiturique. Nous rappelons simplement quelques chiffres donnés par RAPHAEL LÉPINE qui fut un des premiers à l'expérimenter en France.

Animal	Voie d'administration	Dose mortelle par kgr.
COBAYE	Voie sous cutanée	0 gr. 35
CHIEN	Voie intraveineuse	0 gr. 15
CHIEN	Voie stomacale	0 gr. 21

Recherches personnelles

Nous avons, nous-même, étudié sur le cobaye, la dose mortelle du composé, l'isopropylpropénylbarbiturate d'amidopyrine.

Pour cela nous avons employé d'abord une solution aqueuse, administrée par voie sous-cutanée, puis une solution huileuse, administrée de même, et enfin l'Allonal en poudre, c'est-à-dire mélangé aux aliments.

La solution aqueuse était une solution au 1/100^e. A deux cobayes du poids de 635 grammes, nous inject-

tâmes 4 cmc. de cette solution, ce qui représentait une dose de 63 milligrammes par kilog.

Nous avons noté d'abord de la somnolence, survenant en moyenne une demi-heure après l'injection, puis de la paralysie du train arrière avec résolution musculaire presque complète, mais pas de perte de la sensibilité, les animaux réagissaient à la piqure, à l'odeur de l'acide acétique, à un bruit soudain et violent (ce qui est sans doute dû à l'action du pyramidon qui, ainsi que nous l'avons dit au chapitre premier, a pour propriété, d'exalter la sensibilité spéciale, surtout au début). Ils restèrent obnubilés pendant quatre heures et le lendemain recommencèrent à prendre la nourriture.

Nous continuâmes les mêmes expériences en augmentant progressivement la dose de produit. Avec 8 cgr., et avec 10 cgr., les résultats furent les mêmes, sauf que la somnolence survenait plus rapidement et durait plus longtemps, jusqu'à 16 et 18 heures.

La solution aqueuse à 1/100^e nécessitant l'introduction d'une trop grande quantité de liquide, et ce fait pouvant contribuer à fausser les résultats, nous employâmes la solution huileuse à 4/100^e.

A plusieurs cobayes, nous injectâmes des doses faibles de 10 à 20 cgr. par kilogr. L'action fut très peu marquée, peut-être une légère torpeur, mais pas de sommeil franc.

A un cobaye de 700 gr., il fut injecté 5 c. c. de solution huileuse, c'est-à-dire 29 cgr. par kilogr.

Au bout de 20 minutes, l'animal commençait à somnoler ; 45 minutes après l'injection, il était plongé

dans un profond sommeil, en état de résolution musculaire complète, avec, de temps en temps, quelques secousses et tremblements cloniques.

Cet état de somnolence dura plus de 40 heures. Au bout de 48 heures, l'animal paraissait revenu à son état normal. Il avait perdu 100 gr. de son poids. Les urines analysées ne renfermaient ni sucre, ni albumine.

A un cobaye de 760 gr. nous injectâmes 7 c. c. 5 de la solution huileuse, c'est-à-dire 40 cgr. d'Allonal par kilog, 30 minutes après, l'animal dormait profondément, en état de résolution musculaire complète, avec parfois quelques tressaillements. La respiration était courte, mais il n'y avait pas de dyspnée, ni de convulsions. Au bout de six heures, la respiration s'arrête et l'animal meurt.

A l'autopsie : congestion viscérale généralisée, poumons rouges, non distendus, cœur arrêté en diastole. Enfin, en étudiant l'action de l'Allonal par voie buccale, nous observâmes qu'il fallait une dose d'environ 30 cgr. par kilog pour provoquer de la somnolence. Avec 40 cgr. l'animal dormait profondément. Des doses de 50 et 60 cgr par kilog plongèrent l'animal dans un profond sommeil, durant plusieurs heures au bout desquelles il ne présentait plus qu'un peu de somnolence et, finalement, reprenait son état normal.

L'administration par mélange aux aliments est certainement d'une précision assez imparfaite, car une légère partie du produit peut ne pas être absorbée par l'animal, mais en ayant soin de faire jeûner un

peu le cobaye et de ne lui donner qu'une assez faible quantité d'aliment pour englober le médicament, on peut espérer obtenir des résultats à peu près exacts.

Ces quelques faits montrent bien le peu de toxicité du produit et l'écart considérable qui existe entre la dose thérapeutique nécessaire et la dose mortelle.

B. Action hypno-analgésique

Nous commencerons cette étude par un court exposé du mécanisme de l'action hypnotique.

Les physiologistes ont adopté l'hypothèse neuronique pour expliquer la théorie du sommeil. La cellule cérébrale est pourvue d'expansions protoplasmiques grâce auxquelles elle se met en communication intime avec les cellules voisines. A l'état de veille, les organes, nerveux forment ainsi un ensemble parfaitement solidaire. Mais si sous l'influence d'une cause quelconque, les prolongements neuroniques se rétractent, chaque cellule nerveuse va se trouver isolée, empêchant ainsi l'action du centre nerveux. De l'état de veille, nous passons à l'état de sommeil.

Le sommeil serait donc causé par une inhibition des centres cérébraux, siège de la conscience. Celle-ci disparaissant, le fonctionnement des organes s'arrête, exception faite pour les organes relevant du sympathique. C'est cet acte physiologique qu'il faut chercher à reproduire, au moyen d'un médicament atteignant la cellule nerveuse, et susceptible de la faire se rétracter. Autrement dit : pour provoquer le sommeil thé-

rapeutique, il sera nécessaire d'agir sur les chimiocepteurs des cellules capables de reproduire les actions déterminant le sommeil. Il est donc nécessaire d'amener le médicament au niveau des neurones visés. Pour modifier leur fonction cellulaire, il faut transformer leur composition chimique.

EHRlich a prétendu que le pouvoir thérapeutique appartenait non pas à une substance, mais à l'union d'une substance avec une cellule. C'est-à-dire que le médicament pour agir doit se fixer sur la cellule. De même KEANE a déclaré que l'action d'un médicament ne se produit que grâce à la présence d'un groupe fixateur spécifique, permettant de faire pénétrer et fixer le médicament dans la substance biologique, à l'influencer ou à la modifier. Il faut donc chercher la substance propre à jouer le rôle de noyau fixateur.

Comme nous l'avons déjà dit dans l'étude chimique, G. BARDET a démontré que tous les corps qui renferment des médicaments hypnogènes ne sont pas des médicaments hypnotiques, s'ils sont dépourvus du noyau fixateur. Celui-ci, en effet, est indispensable et seul capable de provoquer l'action cherchée, en fixant le radical actif sur l'organe visé. L'albumine, à la fin de sa digestion, parvient au stade acide aminé, et c'est sous cette forme qu'elle est fixée par le centre nutricepteur.

ROBIN et BOUILLON sont parvenus à entretenir pendant quelque temps l'équilibre azoté chez des animaux par l'ingestion d'une substance résultant de l'action de l'ammoniaque sur le glycocolle.

De ces faits découle l'importance du rôle joué par le groupement amidé N H^2 , que G. BARDET a montré être le principal agent fixateur dans les composés organiques. Nous devrions donc chercher à accoler à un groupement N H^2 des radicaux actifs d'une série douée de propriétés thérapeutiques déterminées, qui, transportés au lieu visé, seront fixés grâce à la présence du noyau fixateur N H^2 . Appliquons cette règle générale au groupe de médicaments qui nous intéresse. Un bon hypnotique sera donc celui qui contiendra, non seulement le ou les radicaux alkylés nécessaires, mais encore le noyau fixateur qui permettra de localiser l'action de ce médicament sur telle ou telle partie de l'axe cérébral. Les formules chimiques que nous avons données dans le précédent chapitre, nous montrent que les hypnotiques uréïques possèdent bien cette qualité. A côté de radicaux alkylés nécessaires, ils renferment deux fois le groupement N H^2 et possèdent ainsi un pouvoir fixateur beaucoup plus énergique que les hypnotiques précédemment employés (sulfonal, etc.), et abandonnés depuis.

Nous allons voir maintenant que les qualités que laissait espérer la constitution chimique des hypnotiques uréïques, ont bien été confirmées par l'expérimentation.

On a étudié l'action hypnotique des composés uréïques en examinant leur mode d'action sur les animaux.

On s'est adressé en particulier au chien. On a observé chez l'animal médicamenté, au bout d'un

quart d'heure à une demi-heure, un assoupissement marqué. L'animal titube en marchant puis à un moment donné il se couche et s'endort. Il repose calme pendant un temps proportionnel à la dose du médicament absorbé, puis le réveil s'effectue normalement et le chien se trouve dispos, se mettant de suite à manger. Si nous réunissons les doses données, et comparons ces chiffres avec ceux des essais antérieurs et de la littérature, nous obtenons le tableau suivant pour les expériences faites sur le chien avec les divers barbiturates.

Acide employé	Dose hypnotique par kgr. de chien	Efficacité thérapeutique comparée à celle de l'acide diethylbarbiturique
Acide diethylbarbiturique	11 cgr.	1
Acide diethylbarbiturique (sel sodique)	18 cgr.	0,7
Acide n propylallylbarbiturique	4,5	2,4
Acide diallylbarbiturique	3	3,7
Acide isopropylpropenylbarbiturique (sel sodique)	2,7	4
Acide isopropylpropenylbarbiturique	2,5	4,4

WIKI, dans le laboratoire du Professeur MAYOR, avait étudié l'isopropylpropénylbarbiturate de diethy-

lamine. Ses recherches physiologiques ont été complétées par les études de M. le Docteur POUCHET, et par celles de RITZ, sur l'action comparée des divers dérivés barbituriques (diéthyl, isopropylallyl, diallyl, etc.), par voie buccale, sous cutanée, péritonéale, intraveineuse, sur les différents animaux de laboratoire (cobayes, lapins, grenouilles). Les résultats en ont été très bien exposés dans la thèse du Docteur ESTIVAL. Nous nous contentons de les résumer brièvement dans le tableau suivant :

	Acide diéthylbarbiturique	Acide diallylbarbiturique	Acide isopropylpropénylbarbiturique
COBAYE (intrapéritonéale)	0 gr. 120	0 gr. 024	0 gr. 020
LAPIN (buccale)	0 gr. 150	0 gr. 052	0 gr. 040
GRENOUILLE (durée du sommeil, 15 h.)	0 gr. 440	0 gr. 100	0 gr. 065

L'activité de l'acide isopropylpropénylbarbiturique peut être déclarée optima, puisqu'elle se montre partout supérieur à celle des autres dérivés barbituriques. Elle est, chez le chien, 4 fois $\frac{1}{2}$ plus forte que celle de l'acide diéthylbarbiturique, et 1 fois $\frac{1}{4}$ plus forte que celle de l'acide diallylbarbiturique. Il en est de même pour les essais faits sur les autres animaux.

On comprend dès lors pourquoi il a paru utile de le substituer à l'acide diethylbarbiturique dans la constitution du somnifène.

Cependant l'activité du produit se trouvait encore insuffisante dans de nombreux cas, et les doses thérapeutiques étaient souvent impuissantes à amener le sommeil, chez les insomniaques aiguillonnés par la douleur. C'est pour remédier à cette insuffisance d'action que l'on a associé à l'acide isopropylpropenylbarbiturique, l'analgésique sûr qu'est l'amidopyrine.

Au point de vue hypnotique pur, l'action de l'isopropylpropenylbarbiturate d'amidopyrine (allonal) sera déterminée par sa teneur en acide isopropylpropenylbarbiturique. C'est ce qui explique les hautes doses d'allonal qu'il a été nécessaire de donner aux cobayes dans nos expériences pour provoquer le sommeil (comparativement aux doses nécessaires de l'acide seul). Toutefois si l'insomnie provient de douleurs, l'action hypnotique sera renforcée parce que l'amidopyrine, par son effet analgésique supprimera la douleur, et facilitera le sommeil.

L'emploi en thérapeutique de l'Allonal montre qu'il existe un certain synergisme des actions de ses deux composés. Toutefois il est difficile de le démontrer sur des animaux par des expériences précises, car nous ne possédons guère de moyen de mesurer la douleur chez l'animal. Déjà chez l'homme, cette mesure exacte est difficile, ce qui complique l'appréciation de l'action analgésique.

Il existe cependant des méthodes indirectes, basées sur une mesure électrique, et qui ont été employées surtout par des physiologistes étrangers : D. J. MACHT, N. B. HERMANN et CH. J. LEVY : A quantilative study of the analgesia produced by opium alcaloïds, individually and in combination with each other, in normal man, (*The Journal of Pharmacology and exp. therapeut.*, vol VIII 1916, page 6) et aussi WILHELM MOHRKE « Über die Wirkung einiger Arzneimittel auf die Schmerzempfindung (*Archiv für Pathologie und Pharmakologie*, 90, 1921, page 180.)

Mais ces méthodes sont encore peu connues, et très délicates, et d'ailleurs on peut se demander si elles offrent des moyens d'investigation certains et dignes de toute confiance.

Nous verrons d'ailleurs, au chapitre suivant, que les expériences fondées sur l'étude pharmacodynamique, n'ont pas été déniées par l'expérimentation clinique.

C. **Recherches sur l'action antitoxique de l'Allonal contre la Cocaïne.**

La cocaïnomanie ayant pris, ces dernières années, une extension considérable, et les accidents dus au toxique étant devenus très nombreux, les médecins se sont préoccupés de chercher une anecdote permettant de lutter avec succès contre ces accidents.

Jusqu'alors, ainsi que le dit MANQUAT (*Traité de Thérapeutique*) « on était à peu près désarmé en pré-

sence d'accident de cocaïnisme aigu, d'autant plus que l'un des caractères de cette intoxication est d'être persistante et prolongée. Le nitrite d'amyle a été proposé, bien qu'il ne soit pas un antagoniste de la cocaïne, mais son action est très fugace. Le chloral (Mosso), l'atropine (SKINNER) peuvent être dirigés contre les convulsions, quoique la valeur de ces agents ne soit pas établie. Seul le chloral peut être considéré comme rationnel. » On a aussi employé la scopolamine, la morphine, l'adrénaline, les bromures, mais aucun de ces médicaments ne s'est révélé comme un antidote sûr.

En 1921, HOFVENDAHL étudia l'action du chloral, du véronal sodique et du somnifène dans l'intoxication expérimentale par la cocaïne. Ses travaux furent poursuivis par d'autres auteurs allemands et américains, qui employèrent les différents corps de la série barbiturique, c'est-à-dire les dérivés de la malonylurée. Cette expérimentation aurait donné aux physiologistes allemands des résultats concluants.

HOFVENDAHL utilisa les différents animaux de laboratoire, chiens, chats, lapins, cobayes, et conclut que le véronal sodique s'était révélé comme supérieur au chloral et avait permis de sauver des animaux ayant reçu une dose de chlorhydrate de cocaïne deux fois plus forte que la dose mortelle.

En Amérique, TABUM, ALKINSON et COLLINS, d'après leurs recherches personnelles déclaraient que : l'atropine, l'hydrate de chloral, la morphine et l'éther ne sont pas des antidotes satisfaisants contre l'intoxication par la cocaïne, et pouvaient même en augmenter

les dangers, et que le véronal sodique donnait une augmentation de tolérance pour la cocaïne de 400 %, à condition de donner le médicament avant l'apparition des convulsions cloniques.

M. LA MENDOLA (*Arch. pharmacologie, spec.* 1924) a constaté que chez un chien ayant reçu une dose mortelle de cocaïne, la mort pouvait être empêchée par l'administration de 2 gr. de sulfonal, ou de 0 gr. 25 de trional, de véronal ou de gardénal.

Il paraissait donc établi que les hypnotiques de la série barbiturique exerçaient une action antagoniste sur les symptômes d'empoisonnement par la cocaïne et spécialement sur son action spasmodique.

Nous avons étudié, dans le laboratoire de Thérapeutique de la Faculté de Médecine de Lyon, sous la direction de MM. les Docteurs BONNAMOUR et IMBERT, l'action de l'Allonal dans cette intoxication, en utilisant le cobaye comme animal d'expérience.

La dose mortelle de cocaïne chez le cobaye, varie un peu suivant les auteurs. LEWIN et POUCHET la fixent à 0 gr. 08 par kilog d'animal, en injection sous cutanée, POUCHET donne 0 gr. 07, MAUREL 0 gr. 25 par voie intraperitonéale. Les symptômes d'intoxication, avec des doses non mortelles, consistent tout d'abord en mouvements pendulaires de la tête, puis au bout d'un certain temps, variable suivant la dose de cocaïne, apparaissent les convulsions, l'animal demeure ensuite dans un état d'agitation marqué, et finit par tomber dans un état de torpeur d'une durée variable, après lequel il se réveille, ne présentant aucune séquelle d'intoxication. Avec des doses mor-

telles, les symptômes sont les mêmes, mais plus violents, et se succédant plus rapidement, puis l'animal meurt le plus souvent dans une crise convulsive plus forte et plus longue que les précédentes.

Nous avons résumé nos expériences dans le tableau suivant, en indiquant les doses de cocaïne employées, l'antidote administré, l'évolution et la terminaison des accidents.

La cocaïne fut injectée par voie sous cutanée, et l'antidote fut administré par la même voie dans tous les cas.

Expé- rience n°	Dose de cocaïne par kg.	Apparition des accidents toxiques	Médicament administré	OBSERVATIONS	Terminaison
1	0 gr. 04		2 egr. Allonal	Animal un peu somnolent.	Guérison
2	0 gr. 06	65 minutes après l'injection de cocaïne		3 h. 45 Injection de cocaïne. 4 h. 50 Apparition des mouvements pendulaires et des convulsions. Somnolence, inappétence pendant 36 h.	Guérison
3	0 gr. 06	25 minutes après l'injection de cocaïne	4 egr. Allonal	3 h. 45 Injection de cocaïne. 4 h. 10 Mouvements pendulaires, puis convulsions 4 h. 45 Injection de 4 egr. d'Allonal. 4 h. 20 Résolution musculaire complète Sommeil assez calme. Torpeur pendant 36 h.	Guérison
4	0 gr. 08	14 minutes	4 egr. Allonal	2 h. 40 Injection de cocaïne. 2 h. 54 Mouvements pendulaires. Aussitôt, injection de 4 egr. d'Allonal. L'animal s'endort sans avoir présenté de convulsions.	Guérison
5	0 gr. 08	75 minutes		2 h. 45 Injection de cocaïne. 4 h. Mouvements pendulaires, puis convulsions pendant une heure. Opisthotonos accen- tué entre les convulsions, raideur géné- ralisée.	Guérison
6	0 gr. 08	40 minutes		5 h. Injection de cocaïne. 5 h. 10 Phénomènes convulsifs violents. 6 h. M.o.t.	Mort

7	0 gr. 08	8 minutes	5 cgr. Allonal en solution huileuse	2 h. 37 Injection de cocaïne. 2 h. 45 Phénomènes convulsifs. 2 h. 55 Injection d'Allonal. Mort.	Mort
8	0 gr. 08	30 minutes	0 gr. 10 Gardenal	2 h. 35 Injection de cocaïne. 2 h. 42 Injection de Gardenal. 3 h. 5 Apparition des phénomènes convulsifs. 3 h. 25 Mort.	Mort
9	0 gr. 10	25 minutes	5 cgr. Allonal	2 h. 40 Injection de cocaïne. 3 h. 5 Phénomènes convulsifs et aussitôt injection d'Allonal. 3 h. 15 L'animal se calme peu à peu et tombe dans un état de résolution musculaire complète. 3 h. 35 Mort. A l'Autopsie : Collection gélatineuse au point d'injection de l'Allonal.	Mort
10	0 gr. 40	63 minutes		2 h. 42 Injection de cocaïne. 3 h. 45 Symptômes d'intoxication, mais plus faible que dans l'expérience précédente. Somnolence, inappétence pendant 2 jours.	Guérison
11	0 gr. 12	3 minutes		2 h. 42 Injection de cocaïne. 3 h. 45 Apparition des accidents. 2 h. 46 Mort.	Mort
12	0 gr. 12	3 minutes	5 cgr. Allonal	2 h. 45 Injection de cocaïne. 2 h. 48 Phénomènes convulsifs. Injection de 5 cgr. d'Allonal. 2 h. 58 Mort.	Mort

Les résultats fournis par cette expérimentation sont évidemment assez imprécis ; on peut cependant en tirer tout d'abord quelques conclusions générales sur le mode d'action de la cocaïne chez le cobayé.

La dose mortelle de cocaïne varie de 8 à 10 centigrammes par kilog. Les animaux présentent une susceptibilité différente au toxique, mais il semble bien que la dose de 0 gr. 12 par kilog soit sûrement et rapidement mortelle.

Avec une même dose de cocaïne, les phénomènes d'intoxication apparaissent au bout d'un temps variable. Ainsi chez nos cobayes, injectés avec 0 gr. 08 de chlorhydrate de cocaïne par kg., l'espace de temps entre l'injection de cocaïne et l'apparition des mouvements pendulaires et des convulsions varia entre 8 et 75 minutes. On peut même déclarer que, plus ce laps de temps est long, moins violents sont les phénomènes spasmodiques, ce qui prouve une plus grande résistance de l'animal.

Quant à l'action antitoxique de l'Allonal, nous ne pouvons pas conclure qu'elle se soit manifestée nettement. Après l'injection de ce produit, nous avons seulement observé une sédation manifeste des phénomènes spasmodiques : ainsi dans l'expérience n° 4, l'injection d'Allonal empêcha l'apparition des convulsions cloniques, et cependant les symptômes d'intoxication s'étaient manifestés quatorze minutes seulement après l'injection de cocaïne, tandis que dans l'expérience n° 5, les symptômes apparurent au bout de soixante quinze minutes, ce qui prouve que l'animal était plus résistant.

Si l'on compare les expériences 4 et 6, on voit que les phénomènes d'intoxication débutèrent à peu près au bout d'un temps égal après l'injection de cocaïne ; le cobaye non traité par l'Allonal mourut en 1 heure, celui traité avec 5 cgr. d'Allonal ne mourut pas. Mais dans l'expérience 7, où les convulsions commencèrent huit minutes après l'injection de cocaïne, l'injection d'une solution huileuse de 5 cgr. d'Allonal n'empêcha pas la mort de l'animal. Il est vrai que l'absorption d'une solution huileuse par les tissus est très longue, et dans ce cas l'antidote n'a probablement pas eu le temps d'agir.

De même, en comparant les expériences 9 et 10, faites toutes deux avec 10 cgr. de chlorhydrate de cocaïne par kg. on voit que le cobaye traité par l'Allonal mourut en cinquante minutes, et que l'autre non traité, ne mourut pas. Mais chez le premier, les accidents débutèrent vingt-cinq minutes après l'injection de cocaïne, et chez le second après soixante trois minutes seulement, et à l'autopsie du premier, on trouva, au point d'injection de l'Allonal, une collection gélatineuse non résorbée. La mort serait elle survenue malgré la résorption de l'Allonal, ou bien aurait-elle été évitée si le produit s'était résorbé ? Nous ne pouvons pas conclure sur ce point.

Dans les expériences 11 et 12, avec 0 gr. 12 de cocaïne, les accidents débutèrent en même temps, l'animal non traité mourut en quatre minutes, c'est-à-dire une minute après l'apparition des convulsions, l'autre ayant reçu 5 cgr. d'Allonal, mourut en dix minutes, dans un état convulsif moins violent que le premier.

Le gardenal, utilisé dans l'expérience 8, comme point de comparaison, ne nous permit pas davantage de sauver un cobaye qui avait reçu une dose de 8 cgr. de chlorhydrate de cocaïne par kg.

De toutes ces expériences, il est impossible de tirer des conclusions précises ; l'Allonal a calmé nettement les phénomènes spasmodiques, il a retardé et non empêché la mort chez les animaux qui avaient reçu une dose mortelle de cocaïne, mais il ne s'est pas révélé comme permettant d'augmenter la tolérance du cobaye à la cocaïne.

Ces résultats, si différents de ceux obtenus par les auteurs allemands et américains, nous amenèrent à examiner dans le détail leurs expériences.

HOFVENDAHL expérimenta d'abord sur des chiens, en leur injectant, par voie sous-cutanée, des doses de chlorhydrate de cocaïne variant de 0 gr. 03 à 0 gr. 06 par kilog d'animal, puis en leur administrant quelques minutes après le Véronal sodique à la dose de 0 gr. 12 à 0 gr. 42 par kilog.

Aucun des animaux ayant reçu 0 gr. 03 de cocaïne, ne mourut ; deux sur les six, qui reçurent 0 gr. 04 de cocaïne moururent, malgré l'injection de 0 gr. 34 et 0 gr. 42 par kg. de Véronal sodique, pratiquée aussitôt après l'apparition des accidents.

Deux autres chiens reçurent 0 gr. 05 de cocaïne par kilog et le Véronal sodique leur fut administré par voie intraveineuse avec succès.

Dans la dernière expérience, la dose de cocaïne fut de 0 gr. 06 par kilog et le Véronal sodique fut injecté

par voie intraveineuse, à la dose de 0 gr. 11 par kilog : l'animal ne mourut pas.

Les recherches faites sur les lapins ne lui donnèrent pas de résultats aussi nets qu'avec les chiens. Il réussit cependant à sauver un lapin qui avait reçu 0 gr. 30 de chlorhydrate de cocaïne par kilog, en lui injectant aussitôt après la cocaïne, le Véronal sodique par voie intraveineuse.

Enfin, chez les cobayes, les résultats furent les suivants : cinq cobayes reçurent une dose de cocaïne de 0 gr. 06 par kilog ; chez l'un le Véronal sodique fut introduit par voie intra-veineuse, et chez les 4 autres par voie intra-musculaire. Le premier survécut, deux des quatres autres moururent.

Un cobaye reçut une dose de chlorhydrate de cocaïne de 0 gr. 07 par kilog, et aussitôt après, du Véronal sodique par voie sous-cutanée et ne mourut pas.

L'auteur concluait que, dans ce cas, l'injection sous-cutanée de Véronal sodique, pour produire son effet, devait être pratiquée avant l'injection de cocaïne.

Si l'on recherche dans les travaux de différents physiologistes la dose mortelle de cocaïne chez les animaux de laboratoire, on est frappé par l'écart qui existe entre les chiffres donnés.

Chez le chien, par exemple, HOFVENDAHL fixe la dose mortelle à 0 gr. 02 par kilog; POUCHET, à 0 gr. 02 également ; RICHET, à 0 gr. 02-0 gr. 04 ; LEWIN, à 0 gr. 20 à 0 gr. 30 ; DASTRE, 0 gr. 005 ; RICHAUD et MERCIER, 0 gr. 012.

Il n'est donc pas certain que les doses de 5 à 6 cgr. de cocaïne par kg. étaient sûrement mortelles, ainsi que le déclare HOFVENDAHL. D'autre part, il nous paraît difficile d'admettre de semblables écarts entre les chiffres donnés par les différents auteurs. Si des chiens sont morts avec une dose de 0 gr. 012 par kg. dans les expériences de MM. RICHAUD et MERCIER, comment expliquer que des doses de 0 gr. 20 n'ont pas été mortelles dans l'expérimentation de LEWIN. Les différences de résistance ou les susceptibilités individuelles à l'égard de la cocaïne ou d'un autre toxique se voient rarement (pour ne pas dire jamais) dans un rapport semblable, de 12/200 c'est-à-dire de 1 à 17. D'un autre côté, pour expliquer les résultats négatifs obtenus après une dose de cocaïne de 0 gr. 04 par kilog. HOFVENDAHL déclare que les doses de Véronal sodique, qui furent respectivement de 0 gr. 34 et 0 gr. 42, étaient peut-être mortelles. Or d'après BOTSCHAROV (1904), la dose mortelle de Véronal pour les animaux est très élevée, le chiffre le plus bas indiqué est de 0 gr. 70 par kilog. d'animal.

Quant à l'expérimentation avec les cobayes, la dose de 0 gr. 06 de cocaïne, qui tua les animaux traités par le Véronal sodique, ne nous a jamais paru mortelle dans nos expériences, puisque la dose mortelle la plus faible fut de 0 gr. 08. D'ailleurs, les chiffres indiqués par POUCHET, 0 gr. 08, LEWIN 0 gr. 08, PIC et BONNAMOUR 0 gr. 10. (*Précis de phytothérapie*) MAUREL, 0 gr. 25, semblent bien prouver que la dose employée par HOFVENDAHL était à peine à la limite de la dose tolérée, et n'était pas sûrement léthale.

De même pour le lapin, LEWIN et POUCHET indiquent 0 gr. 20, comme dose mortelle, et non 0 gr. 15 comme le déclare HOFVENDAHL.

Cependant si des lapins injectés avec 0 gr. 30 de cocaïne, et traités par le Véronal sodique ne moururent pas, il faut cependant admettre une action antitoxique du Véronal sodique.

Les auteurs américains expérimentant sur les chiens, fixent la dose mortelle de cocaïne par voie sous-cutanée à 0 gr. 026 par kilog d'animal. Les animaux injectés avec 0 gr. 05 de cocaïne ne purent pas être sauvés si le Véronal sodique leur était administré après l'apparition des accidents convulsifs. Nous avons vu plus haut, dans la discussion des expériences d'HOFVENDHAL, que cette dose n'était pas la dose léthale admise par tous les physiologistes.

Il nous paraît donc difficile d'admettre entièrement les conclusions émises par HOFVENDAHL, TABUM, ALKINSON et COLLINS.

Il est incontestable que dans certains cas, la tolérance des animaux d'expérience vis-à-vis de la cocaïne, fut augmentée par l'administration de Véronal sodique, de Somnifène, de Gardenal, etc., mais il fallut encore que certaines conditions fussent observées : injecter l'antidote avant l'apparition des phénomènes convulsifs, dans certains cas, et parfois même, avant l'injection de cocaïne.

Enfin, dans des expériences de ce genre, il est préférable de s'adresser, pour éviter toute cause d'erreur, à des produits de même provenance et

préparés suivant les mêmes procédés. Comme le déclarent MM. RICHAUD et MERCIER dans les *Comptes rendus de la Société de Biologie* (1923, 2^{me} semestre page 74) ; « la plupart des déterminations de toxicité du chlorhydrate de cocaïne remontent au moins à une trentaine d'années, c'est-à-dire à une époque où les procédés d'obtention et de purification de la cocaïne étaient loin d'être aussi parfaits qu'ils le sont aujourd'hui. »

Les résultats thérapeutiques si différents obtenus avec les strophantines, les aconitines, françaises et étrangères, en sont une démonstration évidente.

En résumé, les résultats fournis par cette expérimentation ne sont pas encore assez probants pour que l'on puisse en tirer des applications pratiques d'une réelle valeur. Dans les cas où une grosse dose de cocaïne provoquera une intoxication aiguë grave, si l'on intervient après l'apparition des accidents, il sera sans doute trop tard pour espérer sauver le malade.

On pourra peut-être employer utilement les dérivés barbituriques pour lutter contre les petits accidents produits par une faible dose de cocaïne, ou pour les prévenir comme par exemple, après de petites interventions chirurgicales, des opérations de pratique odonto-stomatologique. Dans ces cas, l'Allonal, en plus de son action hypno-analgésique, pourra exercer une action sédatrice sur ces symptômes d'intoxication, en général bénins. Aussi, avant de conclure définitivement, il faudra recourir à une

expérimentation rigoureuse et de longue durée, et ce ne sera qu'en multipliant les recherches, en s'efforçant de faire disparaître les causes d'erreur, que l'on pourra obtenir des résultats probants et indiscutables.

CHAPITRE III

Etude clinique

A la suite des recherches expérimentales que nous venons de résumer, l'Allonal a été étudié au point de vue clinique dans les services des hôpitaux, en France et en Amérique notamment, et il a donné lieu à de nombreuses publications. Il a été expérimenté chez plusieurs catégories de malades, et nous ne ferons que résumer très brièvement les résultats obtenus par les différents auteurs.

A. *En Psychiatrie.*

L'étude de l'Allonal a été faite de façon remarquable par MM. COMBEMALE, COURTEVILLE et NAYRAC à la Clinique psychiatrique de Lille. Les vingt observations de malades présentant de l'insomnie, le plus

souvent avec agitation, chez lesquels ils ont employé ce médicament ont été publiées dans la *Pratique médicale française*, en avril 1923.

Chez onze de ces malades, on a observé, à la suite du traitement, un retour du sommeil normal. Ces résultats ne sont pas sensiblement différents de ceux obtenus avec d'autres hypnotiques.

Chez trois malades, la médication a donné très peu de résultats, mais il est juste de dire que les autres hypnotiques n'avaient pas eu plus de succès, et seule, la scopolamine-morphine a vraiment agi.

Chez deux autres malades, l'Allonal a donné des résultats, là où les autres hypnotiques avaient échoué.

Enfin, chez trois malades, on aurait pu observer, en plus de la disparition des insomnies, une sédation notable de l'état mental.

MM. COMBEMALE, COURTEVILLE et NAYRAC concluent en ces termes : « En résumé, nous croyons voir dans l'Allonal un nouveau hypnotique, un sédatif, médicament de choix dans certaines variétés d'insomnie douloureuse. Sa toxicité nous ayant paru faible, nous pensons que les doses de 0 gr. 20 et 0 gr. 40 peuvent être ordonnées couramment. Il ne nous a pas paru donner d'accumulation.

R. *En Stomologie.*

Le Docteur PETITEAU a étudié dans sa thèse les effets de l'Allonal en Stomatologie. Il a rapporté en

plus de ses observations personnelles, les résultats obtenus par notre éminent Maître de la Faculté de Lyon, M. le Docteur TELLIER, qui, en collaboration avec M. BEYSSAC, avait publié une étude très approfondie de l'Allonal en pratique odonto-stomatologique.

M. le Docteur TELLIER, à la suite de ses observations personnelles, demeure convaincu de la réelle valeur de l'Allonal, ainsi qu'il le déclare dans son étude parue dans la *Province Dentaire*, de Mars-Avril 1924.

« L'allonal nous a donné des résultats remarquables et constants dans le traitement des névralgies de la face et des douleurs consécutives à l'existence des pulpites aiguës. De même dans le traitement des douleurs post-opératoires que l'on observe si souvent après l'emploi des méthodes d'infiltration pratiquées avec le maximum de précautions, en utilisant les solutions anesthésiques avec adrénaline, et sur la pathogénie desquelles nous sommes si mal fixés : de même encore dans le traitement des alvéolites consécutives à l'extraction des dents. Il est bien entendu que le traitement du symptôme douleur ne dispense pas des pratiques de désinfection locale, qui s'adressent à l'élément étiologique vrai, la thérapie symptomatique n'étant suivie de la sédation de la douleur que pour une période plus ou moins variable.

Les résultats ont été de même excellents dans le traitement de la périodontite suraiguë et aiguë, où il

nous a semblé que l'Allonal a donné des résultats supérieurs à ceux de tous les autres analgésiques connus...

L'analgésie produite par ce médicament n'a pas été, le plus souvent entre nos mains, suffisante pour permettre de fraiser la dentine, dont l'hyperesthésie, par conséquent, ne nous a pas paru influencée à la suite de l'emploi de l'Allonal.

Nous n'avons point constaté de phénomènes d'intoxication, grâce surtout à la précaution prise de ne pas dépasser la dose de trois comprimés par vingt-quatre heures. Une pratique déjà suffisamment étendue nous permet de conclure que l'Allonal peut rendre de grands services dans la lutte contre la douleur au cours des opérations qui se pratiquent sur la région gingivo-dentaire et dans la cavité buccale, et qu'il peut être considéré comme un des meilleurs médicaments analgésiques qui nous soient offerts par l'arsenal thérapeutique. »

c. Douleurs d'origine nerveuses

M. le Docteur MALLEIN GERIN rapporte l'observation très intéressante d'une malade présentant une récurrence de cancer du sein avec douleurs violentes, chez laquelle l'opium et la belladone n'avaient qu'une action transitoire (ce qui aurait conduit à l'administration de trop fortes doses) et qui a été calmée par deux comprimés d'Allonal.

M. le Docteur ESTIVAL rapporte dans sa thèse plusieurs observations probantes, recueillies dans le service de M. le Professeur agrégé FROMENT, concernant, l'une une malade atteinte de mal de Pott avec douleurs et insomnie, la deuxième un malade atteint de poliomyélite antérieure aiguë avec douleurs vives et tenaces, et, la dernière, un amputé de jambe présentant de la causalgie avec troubles physiopathiques. La dose d'Allonal pour ces trois malades fut de deux comprimés chaque soir.

M. BURNS a traité avec succès une hémiplégie droite avec aphasie et insomnie ; un tabes avec douleurs fulgurantes dans les deux jambes : trois comprimés par jour ont, dans les deux cas, fait cesser toute douleur et ramené le sommeil, et cela sans aucune influence sur la pression, le pouls, ni sur la respiration. Il a traité également, avec succès, un polynevritique resté agité et bruyant malgré l'administration de bromures, de chloral, de trional, de morphine, d'hyoscine successivement sans aucun effet. Cependant, dans ce cas, il n'a pas pu rétablir un sommeil parfaitement normal, mais il a néanmoins permis au malade de reposer plusieurs heures pendant la nuit.

Léopold STIEGLITZ a pu remplacer par l'Allonal les opiacés, jusque là nécessaires, dans un cas de névralgies intercostales, dues probablement à la pression d'un néoplasme sur le nerf.

A. C. MESSMER a obtenu, non pas une guérison, mais un soulagement appréciable chez un malade

atteint de tic douloureux très pénible, sur lequel les bromures, la codéine et la morphine même étaient restés sans effet.

D. *En Chirurgie.*

J. HUBLEY SCHALL soulage rapidement les douleurs post-opératoires (hémorroïdectomies, fractures de côtes avec contusions et laceration des muscles intercostaux, ablation d'un cancer du sein avec ganglions axillaires) et provoque un sommeil paisible avec l'Allonal.

Franck WRIGHT rapporte aussi quelques observations intéressantes. Il a obtenu, avec l'Allonal, de meilleurs résultats qu'avec la morphine dans un cas de pancréatite chronique et de colite chronique et dans un cas de cancer du rectum. Dans une cholécystite chronique, chez un artério-scléreux, la douleur épigastrique ayant empêché le sommeil pendant un an et demi, l'Allonal a été, dit-il, de beaucoup le sédatif le plus efficace que nous ayons pu donner.

M. R. DINKELSPIEL a eu l'occasion de donner un à deux comprimés du médicament dans un cas de glaucome inflammatoire chronique, de coliques néphrétiques violentes et n'a eu qu'à se louer des résultats obtenus.

E. *Recherches personnelles sur l'action de l'Allonal chez les tuberculeux pulmonaires.*

Enfin il est une catégorie de malades chez lesquels l'Allonal peut aussi donner de bons résultats. Nous voulons parler de ceux atteints d'affections de l'appareil respiratoire. Au cours de ces maladies, l'insomnie est un symptôme très fréquent, dû, suivant les cas, à la fièvre, à la toux, aux sueurs profuses, et surtout au point de côté.

Chez ces malades, le traitement symptomatique de l'insomnie passe évidemment au second plan de l'ordonnance médicale. Cependant un hypnotique efficace et peu toxique, associé à un analgésique, peut être utile en procurant au malade un repos souvent bien nécessaire, et en calmant ainsi l'agitation provoquée par les nuits sans sommeil qui l'affaiblissent encore .

L'action de l'Allonal, dans ces cas, a été fort peu étudiée, c'est pourquoi nous avons porté nos recherches sur ce point particulier, et nous allons maintenant exposer les observations que nous avons pu recueillir dans divers services de médecine générale, principalement dans le service de M. le Docteur BONNAMOUR, à l'hôpital de la Croix-Rousse.

Observations.

OBSERVATION I

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

D. A., 21 ans.

Antécédents héréditaires et familiaux chargés.

Rien dans les antécédents personnels.

Après un stage de plusieurs mois à l'Hôtel-Dieu, entre dans le service du Docteur Bonnamour en octobre 1924.

Bacilliose évolutive à forme fibro-caséuse, avec infiltration de la zone interscapulo-vertébrale droite.

Pneumothorax artificiel en décembre 1924.

La malade se plaint d'insomnies causées par des douleurs thoraciques.

On donne un comprimé d'Allonal qui procure un sommeil normal, sans transpiration ni céphalée au réveil.

On continue le médicament pendant 2 mois avec quelques intervalles de repos, sans dépasser la dose de 1 comprimé, qui continue à procurer le sommeil.

La malade en voie d'amélioration sort de l'hôpital.

OBSERVATION II

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

A. G., 30 ans.

Rien dans les antécédents.

Entre le 19 avril 1924 à l'hôpital pour courbature avec fièvre, toux continue avec expectoration muco-purulente, anorexie, amaigrissement, sueurs nocturnes abondantes.

Bacillose pulmonaire bilatérale, peu accentuée à gauche. Pneumothorax spontané après une injection intra-trachéale de lipiodol.

Toux et points de côté empêchant le sommeil.

L'Aspirine ne donne aucun résultat, mais provoque une abondante transpiration.

On donne 1 comprimé d'Allonal le soir. Sommeil normal, mais légère transpiration.

On continue l'administration du médicament, d'une façon intermittente, pendant plus d'un mois, sans dépasser la dose de 1 comprimé.

OBSERVATION III

(Recueillie à la Clinique Médicale de l'Hôpital de Dijon)

Mohammed B., 25 ans, manœuvre.

Entre à l'hôpital en décembre 1924 pour toux et amaigrissement.

Rien dans les antécédents.

Bacillose avec caverne du sommet droit.

Le malade se plaignant de ne pas dormir, on essaie successivement la série habituelle des hypnotiques qui échoue.

On fait l'essai de l'Allonal à la dose de 3 comprimés chaque soir.

Le malade passe d'excellentes nuits qui le laissent au réveil dispos et reposé.

En mai 1925, le malade, en voie d'amélioration, se dispose à retourner dans le Midi.

OBSERVATION IV

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

R. M., 25 ans.

Rien dans les antécédents.

Début de la maladie en août 1923, par de l'asthénie, de l'inappétence et quelques crachats sanglants.

Bacillose à forme ulcéro-caséreuse du lobe inférieur droit. Poussée congestive du lobe inférieur gauche.

La malade se plaint de céphalée et de points de côté empêchant le sommeil.

Pendant 6 jours de suite, on donne de 1 à 2 comprimés d'Allonal, qui calment la douleur et permettent à la malade de dormir.

Après quelques jours de repos, on est obligé de reprendre le médicament qui donne des résultats satisfaisants et permet d'adoucir les derniers jours de la malade qui meurt le 20 juillet 1925.

OBSERVATION V

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

C. M., 17 ans.

Rien dans les antécédents héréditaires.

Bronchites fréquentes dans l'enfance.

Bacillose pulmonaire à début apparent en mai 1924. Infiltration du sommet gauche et début d'infiltration du sommet droit.

Accès de tachycardie paroxystique.

Ces accès gênent la malade qui se plaint également d'un point de côté empêchant le sommeil.

On donne l'Allonal à la dose de 1 à 2 comprimés par soir.
On obtient un sommeil calme, sans transpiration.

OBSERVATION VI

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

C. R., 20 ans.

Antécédents héréditaires : Mère morte bacillaire.

Entre à l'hôpital le 20 mai 1925.

Bacillose pulmonaire à début apparent en 1922. Lésions ulcéro-caséuses bilatérales, forme cachectisante.

Insomnie causée par des points de côté et l'agitation due à une fièvre élevée.

Trois comprimés d'Allonal permettent à la malade de reposer quelques heures pendant la nuit.

On continue le médicament jusqu'à la mort de la malade le 4 juin 1925.

OBSERVATION VII

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

M. J., 26 ans.

Antécédents familiaux chargés.

Entre à l'hôpital pour bronchite à début apparent en décembre 1924.

Bacillose pulmonaire à forme congestive de la base gauche.

La malade se plaignant d'insomnie, on donne 1 comprimé d'Allonal qui procure un sommeil normal, sans transpiration.

On continue à administrer l'Allonal pendant une dizaine de jours, sans augmenter la dose de 1 comprimé, avec un résultat toujours satisfaisant.

OBSERVATION VIII

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

H. M., 40 ans.

Rien dans les antécédents héréditaires.

Antécédents personnels : Adénopathies dans l'enfance.
Bronchite tous les hivers.

Entre à l'hôpital le 2 octobre 1925.

Bacillose pulmonaire avec poussées évolutives à début apparent remontant à un an. Lésions fibro-caséuses de plus de la moitié du poumon gauche.

Début d'infiltration dans le poumon droit, dans la région hilare.

Insomnie provoquée par une toux assez violente et un point de côté à gauche.

On donne de temps en temps 2 comprimés d'Allonal qui procurent un sommeil calme, sans transpiration.

OBSERVATION IX

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

B. R., 30 ans.

Antécédents familiaux chargés (père, un frère et deux sœurs morts bacillaires).

Entre à l'hôpital le 31 juillet 1925.

Bacillose pulmonaire à début apparent en janvier 1925. Lésions ulcéro-caséuses de tout le côté gauche. Infiltration du sommet droit.

Point de côté à gauche, intermittent, provoquant de l'insomnie.

On donne 2 à 3 comprimés d'Allonal, quand la malade souffre, avec de bons résultats, et sans aucun phénomène d'intolérance.

OBSERVATION X

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

G. M., 22 ans.

Dans les antécédents, on note deux frères morts bacillaires.
Entre à l'hôpital le 6 mars 1925.

A l'examen : Poussée congestive hémoptoïque récente, infiltration du sommet droit.

Points de côté fréquents, douleurs spontanées dans les muscles des fosses sus et sous épineuses.

Quand la malade se plaint de ne pouvoir dormir, on lui donne 3 comprimés d'Allonal (2 le soir, 1 dans la journée), qui rétablissent le sommeil de façon normale.

OBSERVATION XI

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

R. B., 21 ans.

Antécédents familiaux très chargés.

Maladie à début apparent en avril 1923.

Bronchite bacillaire avec infiltration du poumon gauche.

Insomnies sans phénomènes douloureux.

On donne à la malade de 1 à 2 comprimés d'Allonal, d'une façon irrégulière, avec des résultats satisfaisants, pendant plus d'un mois.

Le médicament ne provoque aucun phénomène anormal : pas de transpiration.

OBSERVATION XII

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

M. M. L., 17 ans.

Rien à signaler dans les antécédents.

Entre à l'hôpital le 24 avril 1925, pour toux, points de côté, amaigrissement.

A l'examen : tuberculose pulmonaire avec lésions ulcéro-caséuses, à évolution rapide, localisées à gauche.

Essai de pneumothorax artificiel: 6 injections, décollement incomplet.

Le point de côté et la toux, surtout nocturne, empêchant la malade de dormir, on prescrit 3 comprimés d'Allonal, qui donnent de bons résultats. Aucun signe d'intolérance.

On peut ainsi adoucir les derniers jours de la malade, qui meurt le 3 juin 1925.

OBSERVATION XIII

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

R. B., 21 ans.

Antécédents familiaux très chargés (père et deux sœurs morts bacillaires).

Entre à l'hôpital le 12 septembre 1924.

Tuberculose pulmonaire à début apparent en 1923, ramollissement du sommet gauche.

On fait un essai de pneumothorax artificiel: 4 injections,

mais il existe de la symphyse pleurale qui rend cet essai infructueux (9 décembre 1924).

De temps en temps, la malade souffre d'un point de côté gauche qui l'empêche de dormir.

On ordonne 2 à 3 comprimés d'Allonal qui calment la douleur et ramènent le sommeil.

On continue la médication de façon très irrégulière, jusqu'au moment où la malade sort de l'hôpital, le 31 avril 1925.

OBSERVATION XIV

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

C. Thérèse, 25 ans.

Rien à signaler dans les antécédents.

Entre à l'hôpital à la suite d'une hémoptysie abondante ayant duré 5 jours.

Bacillose pulmonaire à forme hémoptoïque, avec infiltration du sommet droit.

L'état général est assez bon et va s'améliorant. Céphalées et douleurs névralgiques empêchant le sommeil.

Pendant plusieurs jours, on donne l'Allonal à la dose de 3 comprimés par jour.

Le médicament calme la douleur, et permet d'obtenir un sommeil calme, avec réveil agréable. Pas de transpiration.

OBSERVATION XV

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

Ch. J., 15 ans.

Rien à signaler dans les antécédents.

Entre à l'hôpital pour toux, expectoration muco-purulente et point de côté.

Bacillose ulcéro-caséuse bilatérale, avec cavernes aux deux sommets.

Insomnie causée par le point de côté.

Pendant 4 jours, on donne 2 comprimés d'Allonal, qui procurent un sommeil calme, avec réveil naturel, mais avec une légère transpiration.

On cesse le médicament pendant 2 jours; le deuxième jour, le sommeil est moins calme, et on recommence l'administration de 2 comprimés d'Allonal chaque soir.

OBSERVATION XVI

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

M. F., 29 ans.

Rien dans les antécédents familiaux.

Adénopathies cervicales suppurées, à l'âge de 17 ans.

Entre à l'hôpital pour toux, expectoration muco-purulente et faiblesse générale.

Lésions ulcéro-caséuse de tout le côté gauche, avec caverne au sommet.

Début d'infiltration du sommet droit.

Insomnie habituelle avec transpiration nocturne.

On donne 1 comprimé d'Allonal chaque soir pendant trois jours. On obtient, malgré la fièvre élevée, un sommeil assez calme, avec réveil facile et agréable, sans aucune augmentation de la transpiration.

La malade, revue quelque temps après, a été obligée de reprendre l'Allonal d'une façon régulière, à la dose de 1 à 2 comprimés chaque soir.

OBSERVATION XVII

(Recueillie à la Clinique Médicale de l'Hôpital de Dijon)

Femme M., 30 ans.

Entre à l'hôpital en novembre 1924, pour toux et expectoration, avec hémoptysie.

Rien dans les antécédents.

Lésions cavitaires aux deux tiers supérieurs du poumon gauche.

L'état général décline de jour en jour, avec une température oscillant autour de 40° ou 41°.

Les nuits étant très mauvaises, on donne à la malade 2 comprimés d'Allonal par jour, qui lui permettent de dormir et adoucissent ses derniers jours.

Mort le 24 février 1925.

OBSERVATION XVIII

(In thèse ESTIVAL)

C. P., 58 ans, cultivateur.

Entre à l'hôpital le 15 août 1924, pour toux, expectoration et phénomènes généraux.

Bacillose de la base gauche à forme hémoptoïque et à évolution aiguë, chez un sujet éthylique.

A l'entrée : toux fréquente, qui, la nuit, l'empêche de dormir. Température à 39°-39°5.

On donne au malade, le soir, 2 comprimés d'Allonal, qui lui procurent pendant la nuit un sommeil plus calme. Ses quintes de toux sont moins fréquentes et lorsque l'une d'elles le réveille, il se rendort facilement.

Le malade va ensuite vers le mieux, sa toux se calme et on supprime l'hypnotique qui n'est plus nécessaire pour amener le sommeil.

Aucun signe d'intolérance.

OBSERVATION XIX

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

D. J., 22 ans.

Rien dans les antécédents personnels.

Début de la maladie en 1922, par une hémoptysie.

Entre à l'hôpital pour faiblesse générale et température à 39° tous les soirs.

Cortico-pleurite du poumon gauche avec signes d'infiltration, sans signes cavitaires.

Insomnie provoquée par des douleurs thoraciques.

On donne 1 comprimé d'Allonal, le soir, pendant une dizaine de jours. On obtient un sommeil calme, avec réveil normal, sans aucune transpiration.

OBSERVATION XX

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

M. M. L., 33 ans.

Rien dans les antécédents héréditaires.

Pas de maladies antérieures.

Entre à l'hôpital en octobre 1925.

Tuberculose pulmonaire à début apparent en février 1925.

Lésions fibro-caséuses bilatérales, forme cachectisante.
Insomnie avec agitation et forte fièvre.

Deux à trois comprimés d'Allonal permettent à la malade de reposer la nuit et adoucissent ses derniers jours.

Légère transpiration, n'obligeant pas cependant à cesser l'administration du médicament.

OBSERVATION XXI

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

T. M., 38 ans.

Rien dans les antécédents familiaux.

Début par pleurésie en 1921.

Entre à l'hôpital le 26 juin 1925.

Bacillose pulmonaire à forme ulcéro-caséuse, avec énorme spelonque du côté droit.

Lésions fibro-caséuses avec symphyse à gauche.

La malade se plaint de point de côté et de toux l'empêchant de reposer la nuit.

On donne l'Allonal à la dose de 1 à 2 comprimés chaque soir. On obtient un sommeil calme, sans transpiration. La malade prend régulièrement de l'Allonal tous les soirs, ce qui adoucit ses derniers jours.

Mort le 16 juillet 1925.

OBSERVATION XXII

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

D. M., 18 ans.

Antécédents familiaux assez chargés.

Début de l'affection actuelle en novembre 1923, par toux, asthénie.

Entre à l'hôpital le 18 décembre 1924, pour bronchite chronique.

Bacillose à forme ulcéro-caséuse, bilatérale.

La malade se plaint de céphalée violente.

On donne 1 comprimé d'Allonal. L'effet est peu marqué. Avec 2 comprimés, on obtient un sommeil assez calme, mais un peu de transpiration.

OBSERVATION XXIII

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

A. R., 15 ans 1/2.

Rien dans les antécédents héréditaires.

Entre à l'hôpital le 18 février 1925.

Maladie à début apparent en septembre 1924, par asthénie, amaigrissement.

A l'examen : granulie pulmonaire, péritonéale et intestinale.

Insomnie provoquée par la fièvre élevée, avec agitation.

On donne 2 comprimés d'Allonal, qui font reposer la malade pendant la nuit.

On continue la médication jusqu'à la mort de la malade, le 18 mars 1925.

OBSERVATION XXIV

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

R. M., 34 ans.

Rien dans les antécédents familiaux.

Crises d'épilepsie depuis l'âge de 12 ans.

Entre à l'hôpital le 20 novembre 1924.

Lésions ulcéro-caséuses bilatérales avec pneumothorax suffocant du côté droit.

Etat général très mauvais, avec agitation, insomnie.

La malade (qui est morphinomane) prend plusieurs jours de l'Allonal, à la dose de 2 à 3 comprimés, qui la fait dormir, mais elle présente des phénomènes de dépression consécutifs à la suppression de la morphine et on est obligé de lui faire à nouveau des injections de morphine.

OBSERVATION XXV

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

G. L., 28 ans.

Rien dans les antécédents.

Entre à l'hôpital le 23 mai 1925.

Signes de pleurésie à la base gauche. Pas de bacilles de Koch dans les crachats.

La malade souffre d'un point de côté qui lui interdit le sommeil.

On donne 1 à 2 comprimés d'Allonal, de façon intermittente, ce qui permet d'obtenir un sommeil tranquille.

La malade sort le 5 juillet 1925.

OBSERVATION XXVI

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

Q. M., 41 ans.

Antécédents chargés.

Entre à l'hôpital en janvier 1925, avec un état général assez mauvais.

Lésions ulcéro-caséuses à tendance fibreuse, très étendues des deux côtés.

La malade présente une toux continue, qui l'empêche de dormir.

On donne 1 à 2 comprimés d'Allonal, qui procurent un sommeil calme, malgré la fièvre élevée.

On continue l'emploi de l'Allonal jusqu'à la mort de la malade.

OBSERVATION XXVII

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

F. M., 21 ans.

Rien à signaler dans les antécédents.

Entre à l'hôpital le 20 avril 1925, après un premier séjour pour bacillose pleuro-péritonéale.

A l'examen : tuberculose à forme fibro-caséuse, infiltration du poumon gauche.

La malade souffre d'un violent point de côté. On lui donne 2 comprimés d'Allonal le soir, qui lui procurent une nuit paisible.

En même temps, on la traite par la sinapisation et après quelques jours, la douleur et l'insomnie ayant disparu, on cesse l'administration d'Allonal.

OBSERVATION XXVIII

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

T. J., 37 ans.

Rien dans les antécédents familiaux

La malade a été soignée, 2 ans auparavant, pour corticopleurite du sommet droit

Entre à l'hôpital en juillet 1925 parce qu'elle tousse et maigrit

Bacillose à forme fibro-caséuse avec infiltration des deux tiers supérieurs du sommet droit : rien à gauche.

La malade se plaint d'insomnie causée par la toux.

Avec 2 comprimés d'Allonal, on provoque un sommeil calme, sans transpiration.

On continue à administrer le médicament d'une façon intermittente, sans être obligé d'augmenter la dose, et la malade recommençant à dormir normalement, on le supprime au bout de trois semaines environ.

OBSERVATION XXIX

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

M. F., 45 ans.

Rien dans les antécédents.

Entre à l'hôpital le 26 juin 1925.

Bacillose pulmonaire ayant débuté il y a 8 ans. Bronchite chronique à répétition.

Forme fibro-emphysémateuse, avec accès d'asthme. Pous-sée congestive récente à gauche.

Insomnie provoquée par un point de côté à gauche.

La douleur cède avec 3 comprimés d'Allonal chaque soir ce qui permet à la malade de dormir.

On continue la médication pendant une quinzaine de jours, en donnant seulement vers la fin 2 comprimés, le point de côté étant devenu moins violent.

OBSERVATION XXX

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

G., épouse P., 23 ans.

Rien à signaler dans les antécédents familiaux.

Entre à l'hôpital le 20 janvier 1925 (deuxième séjour).

Maladie à début apparent en janvier 1924.

A l'examen : symphyse pleurale avec infiltration du som-met gauche, et sclérose du sommet.

La malade se plaint d'un violent point de côté lui interdisant le sommeil.

On lui donne, pendant environ 20 jours, 2 comprimés d'Allonal, qui lui procurent une nuit assez calme, sans provoquer aucune transpiration.

OBSERVATION XXXI

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

M. J., 23 ans.

Antécédents familiaux assez chargés; une sœur morte bacillaire.

Antécédents personnels : bronchite tous les hivers.

Entre à l'hôpital le 7 avril 1925.

A l'examen : bacillose pulmonaire à forme broncho-pneumonique bilatérale à évolution subaiguë.

Insomnie causée par l'agitation et la fièvre élevée.

On donne à la malade 2 comprimés d'Allonal, qui procurent, non pas une nuit entière de sommeil, mais qui lui permettent de reposer quelques heures.

On continue la médication pendant 5 semaines environ, jusqu'à la mort de la malade, le 13 mai.

OBSERVATION XXXII

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

T. A., 36 ans.

Rien dans les antécédents héréditaires et personnels.

Entre à l'hôpital le 28 août 1925.

Bacillose pulmonaire à début apparent par hémoptysie en 1921. Forme fibro-caséuse avec spéléonque au sommet gauche. Sclérose avec poussée d'infiltration à droite.

Point de côté provoquant de l'insomnie. On ordonne 2 comprimés d'Allonal le premier soir, la malade repose quelques heures; le jour suivant, on prescrit 3 comprimés qui procurent un sommeil calme avec réveil naturel.

On continue la médication jusqu'au 27 septembre 1925, la malade partant en convalescence ce jour-là.

OBSERVATION XXXIII

(Service de M. le Docteur BONNAMOUR)

T. J., 50 ans.

Rien à signaler dans les antécédents.

Entre à l'hôpital le 17 septembre 1925.

Bacillose pulmonaire à début apparent en 1923.

Forme fibro-caséuse chronique, lésions ulcéro-caséuses du sommet et de la partie moyenne du poumon gauche. Infiltration du sommet droit. Emphysème des deux bases.

Insomnie nerveuse, causée par la toux.

On donne à la malade 1 comprimé d'Allonal, qui ne produit aucun effet. On augmente la dose et il faut arriver à 3 comprimés pour obtenir une nuit de sommeil entière. On administre le médicament d'une façon irrégulière, environ un jour sur deux, jusqu'au moment où la malade sort de l'hôpital le 25 octobre 1925.

CHAPITRE IV

Résultats thérapeutiques

A la suite des observations que nous venons de rapporter, nous nous croyons autorisés à conclure que l'emploi de l'Allonal en clinique a confirmé les espérances fondées sur l'étude expérimentale, et que les résultats ont été encourageants.

Depuis près de trois ans que ce médicament a été soumis à l'expérimentation clinique, il a très rarement donné de déception aux médecins, sauf dans quelques rares cas, rebelles d'ailleurs à toute autre médication. Personne n'a signalé d'inconvénients sérieux à son emploi.

Dans l'insomnie banale, c'est-à-dire sans agitation ni douleur, son action a été bonne, mais n'a pas différé sensiblement de l'action qu'auraient eue d'autres hypnotiques.

Mais sa supériorité est bien mise en évidence dans les insomnies douloureuses ou avec agitation.

Dans ce cas, l'Allonal montre bien ses propriétés sédatives et analgésiques, et il se révèle comme supérieur aux autres agents thérapeutiques. Il amène la cessation de la douleur, calme l'excitabilité du malade, et permet au sommeil de s'établir. Dans tous ces cas, le sommeil survient une demi-heure environ après l'absorption du médicament et apparaît insensiblement sans aucune phase d'excitation ou de dépression. Ce sommeil est calme, régulier, et en tous points comparable au sommeil physiologique.

Le réveil est naturel, ne laissant au malade aucune céphalée, aucune sensation de lassitude, comme on l'observe souvent après l'emploi de beaucoup d'hypnotiques.

Nous n'avons pas remarqué d'accoutumance nette au médicament, et au cours du traitement, nous n'avons presque jamais eu à renforcer les doses. Nous avons traité plusieurs malades pendant un espace de temps variant de quinze jours à deux mois, et même davantage, avec la même dose, un à trois comprimés suivant les cas.

Nous n'avons pas observé d'action nocive sur les principales fonctions de l'organisme : ni le poulx ni la respiration n'ont été influencés. Il n'a jamais occasionné de douleurs gastriques, comme en donnent, par exemple, l'antipyrine, et parfois même l'aspirine qui sont cependant des analgésiques fort employés.

Enfin sa toxicité est très faible. Dans l'expérimentation sur les animaux, nous avons vu qu'il fallait en injecter au cobaye de fortes doses, pour obtenir l'apparition d'accidents toxiques mortels ou seulement graves. Dans la pratique clinique, aucun début d'intoxication, aucun phénomène anormal n'ont été signalés.

Il est cependant un léger inconvénient à noter dans quelques cas, c'est l'apparition d'une transpiration, en général légère et n'obligeant pas à cesser le traitement. Cette transpiration, comme nous l'avons noté dans nos observations, se produisait aussi avec d'autres hypnotiques ou analgésiques. Mais il faut bien dire que chez presque tous les malades que nous avons traités nous-même, malades atteints d'affections respiratoires, surtout de tuberculose pulmonaire, la température était élevée, atteignant souvent, et même dépassant parfois 39° et 39° 5, ce qui contribue à expliquer cette sudation, que l'on n'a jamais observée, chez un sujet non fébrile, après l'emploi du médicament. Dans un seul cas, chez une malade traitée par M. le Docteur BONNAMOUR, les sueurs furent très abondantes, et la malade se refusa à continuer l'usage de l'Allonal. Mais ces cas sont très rares et ne diminuent en aucune façon la réelle valeur thérapeutique du médicament.

Nous avons exposé, dans le début du précédent chapitre, les conclusions émises par différents auteurs. Tous insistent sur l'efficacité de l'Allonal dans les insomnies douloureuses et sur sa très faible toxicité.

Dans certains cas même, l'Allonal s'est révélé supérieur à la morphine, ainsi que le déclarent MM. BURNS, MESSMER et STIEGLITZ. Ce sont là évidemment des faits exceptionnels, et dans l'immense majorité des cas, la morphine restera le médicament hypno-analgésique le plus actif que l'on connaisse. Mais son emploi présente de nombreux inconvénients ; obligation d'augmenter progressivement les doses, accumulation dans l'organisme, création de toxicomanies. Aussi, dans nombre de cas où l'on serait obligé de recourir à la morphine, les médicaments hypno-analgésiques habituels n'ayant eu aucun effet, on pourra avoir recours à l'Allonal avec de bons résultats.

La zone maniable est large, et les fortes doses employées, jusqu'à six comprimés en une fois, n'ont jamais provoqué aucun accident.

En nous basant sur les travaux déjà publiés, et sur nos observations personnelles, nous pouvons déclarer que :

la dose hypnotique est de un à deux comprimés ;
la dose analgésique est de deux à quatre comprimés.

Dans ce dernier cas, la dose peut être renouvelée au bout d'une ou de deux heures.

Enfin, dans le traitement de l'intoxication par la cocaïne, les résultats obtenus ne nous permettent pas de conclure d'une façon précise. L'Allonal a manifesté nettement une action sédative sur les phénomènes spasmodiques.

Comme nous l'avons exposé dans le chapitre II, les convulsions sont provoquées par l'excitation de l'écorce cérébrale par la cocaïne ; ces convulsions, d'abord toniques, puis cloniques, deviennent finalement tétaniformes, et la mort survient dans une crise tétanique plus longue. La mort paraît être une mort par suffocation, due à la gêne de la transpiration, par suite des convulsions.

L'Allonal, et les sels barbituriques en général, ayant une action sédatrice sur l'écorce cérébrale, on comprend bien la diminution des convulsions, mais si l'on veut en même temps, diminuer la phase de dépression, succédant aux convulsions, il semble qu'alors les hypnotiques ont une action contraire à l'action cherchée.

Aussi nous ne pouvons affirmer que l'Allonal constitue un mode de traitement de l'intoxication par la cocaïne. Son administration par voie sous-cutanée ou intraveineuse est difficile par suite de sa faible solubilité ; et d'autre part son administration par voie gastrique ne permet pas une absorption assez rapide pour combattre efficacement les symptômes d'intoxication aiguë menaçants.

En résumé, avant de conclure nettement, il faut encore une expérimentation prolongée et des recherches multipliées, qui permettront d'éliminer les causes d'erreur, et d'apporter des résultats certains et probants.

CONCLUSIONS

I. — L'isopropylpropénylbarbiturate d'amidopyrine (allonal) est une combinaison sur le type d'un sel, se présentant sous la forme d'une poudre jaune clair, peu soluble dans l'eau, plus soluble dans les huiles, et ayant un point de fusion constant à $92^{\circ} 5$.

II. — L'Allonal se différencie peu des autres hypnotiques dans le traitement de l'insomnie simple.

Sa véritable indication est l'insomnie causée par la douleur ou par l'agitation. Le sommeil qu'il provoque est comparable au sommeil physiologique, et le réveil est calme et naturel, sans aucune sensation pénible.

III. — Chez les tuberculeux pulmonaires, il nous a donné de bons résultats, sans présenter aucune action nuisible sur l'organisme. Il a permis bien souvent d'éviter de recourir à l'emploi de la morphine ou des opiacés dont il ne présente pas les divers inconvénients.

IV. — Aux doses thérapeutiques il n'est pas toxique, et l'expérimentation montre qu'il faut employer de fortes doses pour provoquer des accidents d'intoxication.

V. — L'Allonal s'administre par voie buccale, en comprimés dosés à 0 gr. 16 centigrammes.

Les travaux déjà publiés et nos observations personnelles montrent que :

la dose hypnotique est de 1 à 2 comprimés,
la dose analgésique est de 2 à 4 comprimés.

Dans les cas rebelles, cette dernière dose peut être répétée quelques heures plus tard, si elle n'a pas produit l'effet recherché.

VI. — Dans le traitement de l'intoxication aiguë par la cocaïne, l'Allonal a amené une sédation des phénomènes spasmodiques, mais dans aucun cas nous n'avons pu constater qu'il constituait un antidote de la cocaïne.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
A. PIC.

Vu :

LE DOYEN,
JEAN LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 12 Novembre 1925,

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

Pour le Recteur et par délégation :
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

JOSSERAND.

Index Bibliographique

- BARDET (G.) et (D.). — Contribution à l'étude des hypnotiques ureiques (*Bulletin général de thérapeutique*, n° 4, avril 1921, p. 173).
- BARTLEY et LEAVITT. — The refractory dental patient (*The Dental Cosmos*, mars 1923).
- BOUFLE (Paul). — Les indications thérapeutiques dans le traitement de l'insomnie. (*Progrès médical*, octobre 1905).
- BRYANT (Percy). — Allonal and the malonyl ureas (*The Medical World*, décembre 1924. Vol. XLII, n° 12, p. 394).
- BURUS. — A new non narcotic drug which is both hypnotic and analgesic (*New-York Medical Journal*, avril 1922, p. 490, et *Philadelphia Neurological Society*, 1922, n° du 4 février).
- BUSQUET. — Les uréïdes. (*La Médecine*, 1924, n° 10 bis.)
- CARNOT (P.) et TIFFENEAU (M.). — Sur un nouvel hypnotique de la série barbiturique, la buthyl-éthyl malonylurée. (*Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences*, 24 juillet 1922, p. 241, et *Paris Médical*, n° 41, octobre 1922, p. 329.)
- CARPENTER (J.) et Mc NELIS. — Controlling the nervous manifestation of pregnancy and the puerperium. (*The American Physician*, n° 2, février 1924, p. 93.)

CHEINISSE (L.). — Un analgesico reforzado. (*Los Progresos de la Clinica*, Mars 1924, n° 147, p. 416.)

— El Allonal en estomatologia. (*Los Progresos de la Clinica*, Octobre 1924, n° 154, p. 504.)

COHEN (J.). — Control of dental pain. (*Dental Facts*, juillet 1924, vol. 12, n° 7, p. 43.)

COMBEMALE (P.). — L'insomnie. Son traitement. (*Pratique médicale française*, avril 1922, n° 18, p. 801.)

COMBEMALE, COURTEVILLE et NAYRAC. — Sur l'emploi thérapeutique de l'isopropylpropenylbarbiturate d'amidopyrine. (*Pratique médicale française*, avril 1923, n° 4, p. 166.)

DASTRE. — *Les Anesthésiques*. (1890, p. 212.)

DINKELSPIEL (M. R.). — Analgesia and sleep without narcosis. (*The American Physician*, Septembre 1922, p. 645.)

DITTMAR. — Uber Allonal. (*Schrveiz. Monatschifte fur Zahnheilkunde*, Mars 1923, vol. XXXIV, n° 3.)

DODGE (C. H.). — The control of pain without narcosis as a medicinal treatment of dental oral Surgery. (*Dental Facts*, Janvier 1924, vol. XII, n° 1, p. 32.)

— The control of pain in oral Surgery. (*The International Journal of Orthondia*, Août 1924, vol. X, n° 8, p. 500.)

ESTIVAL (G.). — Traitement de l'insomnie et de la douleur par l'isopropylpropenylbarbiturate d'amidopyrine. (*Thèse de Lyon*, 1924.)

FILEHNE. — Uber das Pyramidon, ein Antipyrinderivat. (*Berliner klinische. Wochenschrift*, 1896, tome XXXIII, p. 1061.)

FISCHER et VON MERING. — Neber eine neue Klasse von Schlafmitteln. (*Théráp. der Gegenwart*, 1903, vol. 97, 101.)

- FRALICK. — The management of pelvic pain in women. (*The therapeutic Gazette*, 15 septembre 1923, n° 9, p. 623.)
- FRANKEL. — Combined Dental Analgesia and anesthésia. (*The Dental Cosmos*. Novembre 1923, vol. LXV, n° 11, p. 1203.)
- FRIEDMANN (R.). — Control of postoperative Dental Pain. (*The International Journal of Orthodontia oral Surgery and Radiography*. Janvier 1925, vol. XI, n° 1.)
- GRASSET et RIMBAUD. — Hypnotiques in *Thérapeutique des Maladies du Système nerveux*, 1911, O. Doin, Paris.)
- GUYOT. — *Bulletin de la Société de Pharmacie du Sud-Est*, 1906, p. 84.)
- HELD. — Ein schmerzstillendes Beruhigungs und Schlafmittel. (*Deutch. Mediz. Woche*. 1924, n° 51.)
- HIRTZ. — Observations de plusieurs malades ayant eu une chute brusque de température après l'injection de doses légères de pyramidon. (*Société Médicale des Hôpitaux*, 28 juin 1912. Tome XXXIII, p. 959.)
- HOFVENDAHL. — Zur Bekämpfung der Cocainvergiftung. (*Monatschrift für Ohrenheilk. und Laryngo-Rhinol.* Tome LV, 1921, p. 887.)
- Die Bekämpfung der Cocainvergiftung im Tierversuch. (*Bio-chemische Zeitschrift*. 1921, vol. CXXVII, p. 55, et *Zeitschrift. für Hals. Nasen und Ohrenheilkunde*, 1922, vol. 50, p. 233.)
- JACOBOSKY (C.). — The reciprocal influence between the posterior urethra and nervous system. (*The Urologic and cutaneous Review*. Septembre 1923, vol. XXVII, n° 9, p. 550.)
- JOEL et FRANKEL. — Der cocaïnismus. (*Ergebnisse der inner. Med. und Kinderheilkunde*, 1924, vol. XXV, p. 1096.)
- JULICH (W.). — Über Allonal. (*Die Therapie der Gegenwart*, 1924, n° 9.)

- KÄRCHER. — Zur Wirkung des neuen Sedativum und Hypnoticum, Allonal. (*Klinische Wochenschrift*, 1924, n° 44.)
- KIRK. — Cocaine poisoning. (*Veterin. Record. Londres*, 1922, p. 57.)
- KORNFELD. — Pre operative and post-operative dental analgesia. (*The Dental Cosmos*. Avril 1924, vol. LXVI, n° 4, p. 453.)
- KRAFFT. — La douleur en chirurgie. (*Praxis*. Avril 1924, vol. XIV, n° 15.)
- LECTOURE. — Neurasthénie et névralgies. (*Gazette des Hôpitaux*, mars 1897.)
- De l'insomnie et de son traitement. (*Gazette des Hôpitaux*, octobre 1897.)
- LÉPINE (R.). — Sur le pyramidon. (*Revue de Médecine*, 1896, n° 17, p. 136.)
- LEWIN et POUCHET. — *Traité de Toxicologie*, p. 614.
- MALLEIN-GÉRIN. — La douleur et ses antidotes. Un analgésique renforcé. (*Concours médical*. Février 1924, n° 8, p. 415.)
- Douleur et insomnie. (*Concours médical*. Avril 1924, n° 17, p. 1021.)
- MANQUAT. — *Traité de thérapeutique*. Tome IV, p. 160, et p. 388.
- MARTINET. — *Thérapeutique clinique*, 1922, Masson, Paris.
- Les hypnotiques à radicaux alcooliques. (*Presse Médicale*, 10 juillet 1907.)
- MAYER. — Zur Therapie der Cocainvergiftung. (*Schweig. Med. Wochenschrift*, 1921, vol. LI, p. 767.)
- PETITEAU. — Contribution à l'étude de l'isopropylpropenyl-barbiturate d'amidopyrine comme médicament hypnotique en médecine générale et principalement en stomatologie. (*Thèse de Lyon*, juillet 1924.)

POUCHET. — *Leçons de Pharmacodynamie*, 1900. Tome I, p. 528.

— La médication hypnotique et analgésique. Etude chimique, physiologique et pharmacologique de l'Allonal. (*Progrès médical*, juin 1924, n° 25, p. 383.)

QUIGLEY (T. et H.). — Experiences with Allonal. (*The Prescriber*. Décembre 1924, vol. XVIII, n° 219.)

REDONNET (T.-A.). — Recherches comparatives sur l'action pharmacodynamique des dérivés de l'acide barbiturique. (*Archives Internationales de Pharmacodynamie*, 1920, vol. XXV, et *Bulletin général de Thérapeutique*, février 1923, n° 3.)

RICHAUD. — *Précis de Pharmacologie et de Thérapeutique*, 1921.

RICHAUD et MERCIER. — Sur la dose convulsivante et la dose mortelle de chlorhydrate de cocaïne chez le chien par voie intraveineuse. (*C. R. de la Société de Biologie*, 1923, tome 89, p. 74.)

RICHET. — *Dictionnaire de Physiologie*, 1900. Tome IV, p. 7.)

RICHET et LANGLOIS. — Influence de la température organique sur les convulsions de la cocaïne. (*C. R. de l'Académie des Sciences*, 1888, vol. 106, p. 1616.)

ROTHLIN. — De l'emploi du Véramon et de l'Allonal en Art dentaire. (*Thèse de Genève*, 1924.)

SALMON. — L'insomnie. Son mécanisme pathogénique. (*La Clinique*, 13 mai 1910.)

SCHALL (Hubley). — Über die Therapie chirurgischer Schmerzen. (*New-York Medical Journal*, 17 janvier 1923.)

SOMMELET. — Sur quelques médicaments chimiques nouveaux hypnotiques. (*Bulletin des Sciences pharmacologiques*. Novembre 1923, tome XXX, n° 11, p. 617.)

- SYDNEY-KUH et F.-J. GERTY. — Clinical experiences with a new hypnoanalgesic. (*The Therapeutic Gazette*, 15 avril 1923, p. 242.)
- TABUM, ALKINSON et COLLINS. — Acute cocaïne poisoning. (*Journal Amer. Med. Associat.*, 1923. Tome LXXXIV, p. 1177.)
- TELLIER et BEYSSAC. — De l'emploi de l'allonal en pratique odonto stomatologique. (*Association des Dentistes du Rhône*, 18 février 1924, et *Province Dentaire*, n° 2, mars-avril 1924.)
- THOMAS. — The nervous patient in dentistry. (*The Dental Summary*. Juillet 1924, vol. XXXIV, n° 7.)
- VISMARD. — De l'insomnie, ses causes et son traitement. (*Thèse de Montpellier*, 1902.)
- WIKI. — Recherches pharmacodynamiques sur les somnifères de la série barbiturique. (*Archives Internationales de Pharmacodynamie*, 1922, vol. XXVII, fasc. 1 et 2, p. 117 et 161.)
-

Table des Matières

	Pages
INTRODUCTION	7
CHAPITRE PREMIER. — Etude chimique.....	11
CHAPITRE II. — Etude pharmacologique.....	25
I. — Toxicité.....	25
II. — Action hypno-analgésique.....	30
III. — Action antitoxique contre la cocaïne...	36
CHAPITRE III. — Etude clinique.....	51
Observations	59
CHAPITRE IV. — Résultats thérapeutiques.....	81
CONCLUSIONS	87
BIBLIOGRAPHIE	89



